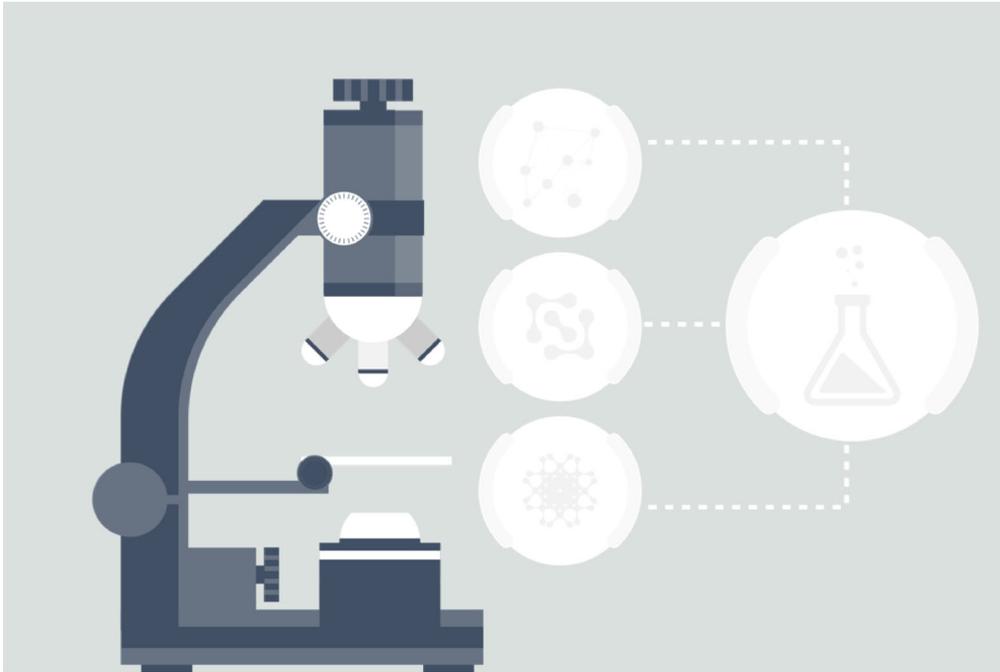


Kollageenaasi *clostridium histolyticum*

Tuomo Lapveteläinen



Clostridium histolyticum

Xiapex 0,9 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten,

Pfizer limited, Iso-Britannia

Kollageenaasi pistetään kämmenen kalvokutistuman (Dupuytrenin kontraktuura) sormea koukistavan juosteen sisään, jolloin kollageenisäikeet alkavat pilkkoutua. Noin vuorokausi pistoksen jälkeen lääkäri oikaisee sormea venyttämällä. Joskus tarvitaan useampia pistoksia. Injektiokohdan tai hoidetun raajan oireet ovat tavallisimpia haittavaikutuksia.

Sormien ojennusvajeeseen johtavaa kämmenen kalvojänteen paksuuntumista (Dupuytrenin kontraktuura) potee 15–30 miljoonaa potilasta EU:ssa. Esiintyvyydeksi on arvioitu 3–6 % väestöstä. Tauti on tavallisempi miehillä ja sillä on geneettinen tausta. Ensimmäisenä oirehtivat yleensä nimettömän ja pikkusormen tyvi- ja/tai keskinivelet.

Leikkaushoidon aiheena on pidetty potilasta haittaavaa yli 30 asteen ojennusvajautta sorminivelissä. Leikkaukset eivät ole ongelmattomia ja erilaisia komplikaatioita on raportoitu 5–25 %:lla potilaista. Kontraktuuran hoitoon on kehitetty sormea koukistavan juosteen sisään pistettävä kollageenaasivalmiste, joka pilkkoo tyypin I ja III kollageenisäikeet pistoskohdan lähettyviltä ja katkaisee juosteen ilman kirurgista toimenpidettä.

Tavoiteannos on 0,58 mg vaikuttavaa ainetta kertainjektiossa, joka annetaan paksuuntumajuosteen sisään kolmessa vaiheessa – kohtisuoraan pistäen, distaalisuuntaan pistäen ja lopuksi proksimaalisuuntaan pistäen – välttämällä juosteen läpäisemistä. Kerrallaan saa hoitaa vain yhtä jännettä. Noin vuorokausi injektion jälkeen lääkäri oikaisee sormea venyttämällä. Joskus kontraktuuran hoitoon tarvitaan useampia injektioita. Samaan sormeen niitä saa antaa enintään kolmena kertana vähintään neljän viikon välein.

Xiapexin myyntilupaan liittyvässä riskienhallintaohjelmassa myyntiluvan haltija kuvaa kattavan ohjauksen järjestämisen injektioita antaville lääkäreille.

Farmakologia

Xiapex sisältää kahta puhdistettua Clostridium histolyticumin tuottamaa kollageenaasia AUX-I ja AUX-II. AUX-I pilkkoo kolmoiskierteisiä kollageenisäikeitä ja AUX-II pienempiä kollageenifragmentteja. Valmiste vaikuttaa paikallisesti eikä sitä imeydy edes väriin paikkoihin suunnatuista injektioista muualla elimistössä mitattavia määriä. Kollageenaasit eliminoituvat pilkkoutumalla alfa-2-makroglobuliinin vaikutuksesta.

Tetrasykliinit ja antrasykliinit, esimerkiksi epirubisiini ja doksorubisiini, voivat heikentää lääkkeen tehoa ja samanaikaista käyttöä ei suositella. Valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on jokin verenvuodoille altistava sairaus tai lääkitys, esimerkiksi hyytymisenestohoito. Asetyyliisalisyylihappo enintään 150 mg/vrk ei heikennä valmisteiden turvallisuutta.

Teho

Kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa Xiapexia annettiin 249 potilaalle ja lumetta 125 potilaalle yhteen niveleen vaikuttavaan kontraktuuraosteeseen. Päämuuttujana tarkasteltiin niiden potilaiden määrää, joilta ojennusvajausta korjautui alle 5 asteeseen tarkastellussa nivelessä 1–3 injektion jälkeen 4 viikon kuluttua viimeisestä injektioista.

Hyvän hoitovasteen saavuttamiseen tarvittiin keskimäärin 1,5 injektioita. Tyvinivelissä suotuisa vaste saavutettiin 65–77 %:lla Xiapexia saaneista potilaista ja 7–9 %:lla lumetta saaneista. Keskinivelissä vastaavat luvut olivat 28–40 % ja 0–6 %.

Vähintään 20 %:n kontraktuura on ilmennyt uudelleen noin 3 %:ssa hoidetuista nivelistä 12 kuukauden aikana.

Pidemässä seurannassa 2 vuoden aikana uusiutumista on havaittu 16–20 %:ssa hoidetuista nivelistä. Nämä tulokset vastaavat kirjallisuudessa kuvattua kirurgisen hoidon tehoa. Tutkimuspotilaiden seuranta jatkuu 5 vuoteen saakka pitkäaikaistulosten selvittämiseksi.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ainakin yhden injektion on saanut yhteensä 1 082 potilasta. Tavallisimmat haitat olivat injektioaikan tai hoidetun raajan turvotus, mustelma, verenvuoto tai kipu. Pistoskohdan kipua ilmeni 39 %:lla Xiapexia saaneista ja 10 %:lla lumetta saaneista. Kolmelle tuli jännevamma ja yhdelle nivelsiteen vamma. Hermoihin kohdistuvia haittoja (tuntoharhoja ja -häiriöitä) ilmoitettiin noin 3 %:lla potilaista. Vakavampia iho-oireita kuten haavaumia tai ihon kuoliota ilmeni 0,1–0,6 %:lla potilaista.

Noin 90 %:lle potilaista kehittyi hoidon jälkeen vasta-aineita valmisteiden sisältämille kollageenaaseille. Immunologisia reaktioita raportoitiin kutinaa noin 17 %:lla potilaista. Lisäksi on ilmennyt imusolmukkeiden turvotusta ja nokkosihottumaa. Rustosairauksien hoidossa tutkittujen laajakirjoisten metalloproteaaasien haittavaikutuksena on raportoitu fibromyalgian tapaan oirehtivaa muskuloskeletaalista oireyhtymää, jota kuitenkin ei ole havaittu liittyneen Xiapex-hoittoon.

Pohdinta

Väestö ikääntyy ja Dupuytrenin kontraktuurat lisääntyvät. Yksi perusedellytys ikäihmisten kotona pärjäämiselle on käsien sujuva käyttö. Jonot ortopedisiin toimenpiteisiin ovat julkisessa terveydenhuollossa monesti pitkät. Paljon invalidisoiva, mutta vähän tuskaa aiheuttava sormien koukistuma jää usein prioriteeteissa hännille. Uusi veitsetön hoitomuoto tämän helposti diagnosoitavan sairauden hoitoon on enemmän kuin tervetullut. Hyvää ei tässäkään tapauksessa valitettavasti saa halvalla.

Tuomo Lapveteläinen

LT

Ylilääkäri, Fimea

HYVÄ TIETÄÄ

Xiapex-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä "Search for medicines" -toimintoa.

Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä "Assessment history" ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä "Product information".

KIRJALLISUUTTA

Townley WA, ym. Dupuytren´s contracture unfolded. BMJ 2006; 332: 397–400.

Dupuytrenin kontraktuura – geenien käsissä? Duodecim 2008; 124(7): 725.